

William T. Cefalu, David J. Schneider, Harold E. Carlson, Phyllis Migdal, Leonil Gan Lim, Meriam P. Izon, Anoop Kapoor, Audrey Bell-Farrow, James G. Terry, Burton E. Sobel

Wpływ skojarzonego leczenia glipizydem GITS i metforminą na parametry fibrynolityczne i metaboliczne u pacjentów ze źle wyrównaną cukrzycą typu 2

Effect of combination glipizide GITS/metformin on fibrinolytic and metabolic parameters in poorly controlled type 2 diabetic subjects

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 12, 2123–2128

STRESZCZENIE

WSTĘP. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że podwyższone stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) w surowicy krwi może być wskaźnikiem lub predyktorem przyspieszonego rozwoju choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę typu 2. Celem pracy było określenie, czy poprawa wyrównania metabolicznego, niezależnie od rodzaju stosowanych leków doustnych, wpływa na stężenie PAI-1 u chorych ze znaczną hiperglikemią.

MATERIAŁ I METODY. Do badania zakwalifikowano 91 chorych. Po okresie 4 tygodni, w którym pacjenci nie przyjmowali żadnych leków, chorych losowo przydzielono do grupy leczonej glipizydem GITS (w dawce maksymalnej 20 mg, $n = 46$) lub grupy otrzymującej metforminę (maksymalnie 2550 mg, $n = 45$) w monoterapii. Po okresie monoterapii wprowadzono leczenie skojarzone, dodając drugi lek do preparatu już stosowanego. U wszystkich pacjentów przed i po randomizacji oraz podczas badania oznaczono

glikemię (na czczo i po posiłku), stężenie HbA_{1c} , fruktozaminy oraz PAI-1. U części chorych zmierzono również wątrobową produkcję glukozy (HGO, *hepatic glucose output*) oraz oznaczono rozkład brzusznej tkanki tłuszczowej.

WYNIKI. Wyrównanie glikemii na początku badania było niezadowalające (średnie stężenie HbA_{1c} $10,4 \pm 0,2\%$ w grupie glipizydu GITS; $10,0 \pm 0,2\%$ w grupie metforminy), ale poprawiło się istotnie w obu grupach, stosujących monoterapię oraz w wyniku leczenia skojarzonego ($p < 0,0001$ vs. wyniki wyjściowe), co oceniono na podstawie badania tolerancji posiłku, stężenia fruktozaminy oraz HGO. Masa ciała oraz rozkład brzusznej tkanki tłuszczowej nie zmieniły się istotnie w żadnej z grup. Stężenie PAI-1 było wyjątkowo wysokie (5–10-krotnie wyższe od wartości prawidłowych) na początku badania (202 ± 12 ng/ml w grupie glipizydu GITS; 201 ± 13 ng/ml w grupie metforminy), ale istotnie obniżyło się podczas badania, w sposób porównywalny w monoterapii w obu grupach. Podczas leczenia skojarzonego stężenie to uległo dalszemu obniżeniu.

WNIOSKI. W przypadkach nasilonej hiperglikemii stężenie PAI-1 jest również w znacznie podwyższone. Obniżenie hiperglikemii za pomocą leku nasilającego wydzielanie insuliny, glipizydu GITS lub metforminy, stosowanych w monoterapii, w porównywalny sposób powoduje obniżenie stężenia PAI-1.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, PAI-1, choroba wieńcowa

ABSTRACT

INTRODUCTION. Epidemiological studies have implicated increased plasminogen-activated inhibitor 1 (PAI-1) as a marker or predictor of accelerated coronary atherosclerotic disease in type 2 diabetes. We sought to determine whether metabolic control, independent of its oral mode of implementation, affects PAI-1 in patients with marked hyperglycemia. **MATERIAL AND METHODS.** A total of 91 subjects were screened, subjected to a 4-week drug washout, and randomized to daily treatment with glipizide GITS (maximum 20 mg, $n = 46$) or metformin (maximum 2,550 mg, $n = 45$) as monotherapy. After monotherapy, combination therapy was initiated by adding the second agent to the regimen. Plasma glucose (fasting and postprandial), HbA_{1c}, fructosamine, and PAI-1 were assayed before and after randomization and sequentially thereafter in all subjects; hepatic glucose output (HGO) and abdominal fat distribution were each measured in a subset of subjects.

RESULTS. Glycemic control was markedly impaired at baseline (mean HbA_{1c} $10.4 \pm 0.2\%$ glipizide GITS; $10.0 \pm 0.2\%$ metformin) but improved comparably with each agent as monotherapy and in combination ($P < 0.0001$ vs. baseline), as assessed with meal tolerance studies, fructosamine values, and HGO. Body weight and abdominal fat distribution did not change significantly in either group. PAI-1 concentrations were extraordinarily high (5- to 10-fold more than normal) at baseline (202 ± 12 ng/ml glipizide GITS; 201 ± 13 ng/ml metformin) but declined comparably, and significantly, after treatment with either agent as monotherapy and decreased further with combination therapy.

CONCLUSIONS. When hyperglycemia is profound, increases in PAI-1 are also profound. Control of hyperglycemia with either glipizide GITS, an insulin secretagogue, or metformin as monotherapy comparably ameliorates elevated PAI-1.

Key words: Type 2 Diabetes mellitus, PAI-1, cardiovascular disease

Wstęp

W cukrzycy typu 2 główną przyczyną choroby oraz śmiertelności jest choroba wieńcowa (CVD, *cardiovascular disease*). Cukrzyca typu 2 powoduje dwukrotny wzrost ryzyka wystąpienia CVD, znosząc ochronny wpływ płci, stwierdzany u kobiet

bez cukrzycy. Powoduje więc wyrównanie ryzyka wystąpienia CVD [1–5]. Do czynników ryzyka CVD należą: nieprawidłowy profil lipidowy, palenie tytoniu, płeć męska oraz nadciśnienie tętnicze. Jednak połączenie tych oraz innych klasycznych czynników ryzyka nie tłumaczy w pełni zwiększonego ryzyka występowania CVD u chorych na cukrzycę typu 2. Dlatego też prawdopodobnie znaczenie mają również inne czynniki [6–8]. Dane epidemiologiczne wskazują, że jednym z nich może być podwyższone stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), które może być wskaźnikiem lub predyktorem przyspieszonego procesu rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych [9–12].

Podwyższone stężenie PAI-1 towarzyszy insulinooporności [8]. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że zarówno u zdrowych ludzi, jak i u zwierząt wraz z hiperglikemią, hiperlipidemią oraz podwyższonym stężeniem insuliny w surowicy krwi wzrasta *in vivo* stężenie PAI-1 we krwi [13, 14]. VLDL (*very low density lipoproteins*, lipoproteiny o bardzo małej gęstości), hipertriglicerydemia oraz podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (FFAs, *free fatty acids*) mogą nasilać syntezę PAI-1 w warunkach *in vitro* przez interakcję z promotorem syntezy PAI-1 [15, 16]. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że hiperglikemia, towarzysząca cukrzycy typu 2, może wpływać na syntezę oraz wydzielanie PAI-1 [17]. Pytanie, czy skuteczne leczenie hiperglikemii w warunkach klinicznych wpływa na stężenie PAI-1, stanowiło podstawę do przeprowadzenia niniejszego badania.

W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [18] różnica w stężeniu HbA_{1c}, wynosząca 1%, wiązała się z 14-procentową różnicą ryzyka wystąpienia zawału serca. Chociaż wyrównanie glikemii było porównywalne w grupach pacjentów leczonych różnymi lekami w monoterapii, w tym badaniu za pomocą terapii jednym lekiem rzadko udawało się osiągnąć odpowiednie wyrównanie glikemii, utrzymujące się przez dłuższy czas [19], i wówczas konieczne było wprowadzenie terapii skojarzonej lekami doustnymi [19–21].

Leczenie insuliną oraz pochodnymi sulfonilomocznika, oceniane w badaniu UKPDS, choć początkowo dawało korzystny efekt w odniesieniu do wyrównania cukrzycy, powodowało przyrost masy ciała oraz podwyższenie stężenia insuliny we krwi [22]. Otyłość (zwłaszcza nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej) wiąże się ze wzrostem stężenia PAI-1 i nie ustalono, czy przyrost masy ciała, towarzyszący poprawie wyrównania glikemii, znosi korzystny wpływ obniżenia hiperglikemii na CVD. Preparaty

pochodnych sulfonilomocznika o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu ze starszymi preparatami z tej grupy leków powodują mniejszy przyrost masy ciała oraz niższe insulinemie na czczo [23, 24]. Dotychczas nie oceniono ich potencjalnie korzystnego wpływu na zaburzenia fibrynolizy.

Biorąc pod uwagę równowagę pochodnych sulfonilomocznika o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz metforminy (w aspekcie poprawy wyrównania glikemii), mimo założenia różnego wpływu na hiperinsulinemię, niniejsze badanie zaplanowano w taki sposób, aby ocenić, czy samo wyrównanie metaboliczne, niezależnie od sposobu uzyskania, miało wpływ na stężenie PAI-1 we krwi w podobny sposób u chorych na cukrzycę typu 2 i z nasiloną hiperglikemią. Następnie oceniono skuteczność postępowania klinicznego w wyrównaniu glikemii, wątrobowej produkcji glukozy (HGO, *hepatic glucose output*) oraz rozkładzie tkanki tłuszczowej.

Materiał i metody

Pacjenci

Do badania zakwalifikowano chorych na cukrzycę typu 2 rozpoznaną przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, w wieku 35–70 lat. Wszystkich uprzednio leczono stałą dawką leku z grupy pochodnych sulfonilomocznika przez co najmniej 2 miesiące. W chwili włączenia do badania u chorych zanotowano wartości stężenia HbA_{1c} powyżej 7%. Wszystkie procedury związane z kwalifikacją do badania przebiegały zgodnie z zaleceniami, dotyczącymi badań na ludziach, obowiązującymi we wszystkich zaangażowanych w badanie instytucjach.

Plan badania

Było to badanie otwarte, randomizowane, równoległe, z dostosowaniem dawki. Obejmowało ono 4-tygodniowy okres bez podawania leków (okres 1.), po którym następował trwający 6 tygodni okres leczenia glipizydem GITS (Glucotrol XL) lub metforminą (Glucophage) w monoterapii (okres 2.) oraz 12-tygodniowy okres leczenia skojarzonego glipizydem i metforminą (okres 3.).

Okres 1. Po uzyskaniu świadomej zgody oraz spełnieniu kryteriów włączenia, uczestnikom badania udzielono instrukcji dotyczącej diety, zapobiegającej przyrostowi masy ciała oraz domowych pomiarów glikemii oraz polecono im odstawić leki doustne. Pod koniec 4-tygodniowego okresu bez leków zmierzono glikemię na czczo (FBG, *fasting blood glucose*), stężenie HbA_{1c}, fruktozaminy, PAI-1 oraz tolerancję testowego posiłku. Oceniono rozkład tkanki tłuszczowej

za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) oraz oceniono HGO. Warunkiem kwalifikacji do dalszych etapów badania była wartość FBG powyżej 11,1 mmol/l.

Okres 2. Pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej glipizydem GITS lub grupy otrzymującej metforminę w monoterapii. Chorzy leczeni glipizydem GITS przyjmowali początkowo 5 mg glipizydu codziennie rano. Dawkę zwiększano w odstępach tygodniowych o 5 mg do dawki maksymalnej, wynoszącej 20 mg/dobę lub do czasu, kiedy FBG w badaniu za pomocą glukometru była mniejsza lub równa 7,8 mmol/l. Chorzy z grupy leczonej metforminą otrzymywali początkowo dawkę wynoszącą 850 mg dziennie, którą zwiększano co 2 tygodnie o 850 mg (do dawki maksymalnej 3 × 850 mg) do chwili, aż wartość FBG wyniosła 7,8 mmol/l lub mniej. Jeśli FBG była mniejsza lub równa 7,8 mmol/l, dawkę glipizydu GITS lub metforminy utrzymywano przez drugi okres badania. Pod koniec tego okresu oceniono wyrównanie glikemii, stężenie PAI-1 oraz wykonano badanie MRI w celu oceny brzusznej tkanki tłuszczowej i określono HGO. Glikemia wynosząca 7,8 mmol/l lub więcej stanowiła kryterium kwalifikujące pacjentów do udziału w 3. okresie badania.

Okres 3. U chorych, u których nie osiągnięto odpowiedniego wyrównania glikemii (FBG > 7,8 mmol/l) podczas podawania maksymalnej dawki metforminy pod koniec okresu 2., utrzymano taką samą dawkę metforminy i dołączono 5 mg glipizydu GITS raz dziennie rano. Co tydzień zwiększano dawkę glipizydu GITS o kolejnych 5 mg (do dawki maksymalnej 20 mg/d.) na podstawie pomiarów FBG.

U chorych, u których nie osiągnięto odpowiedniego wyrównania glikemii (FBG > 7,8 mmol/l), podając maksymalną dawkę glipizydu GITS pod koniec okresu 2., utrzymano tę dawkę leku i dodano 850 mg metforminy dziennie. Dawkę metforminy zwiększano co 2 tygodnie o kolejne 850 mg na podstawie pomiaru FBG do dawki maksymalnej, wynoszącej 3 × 850 mg. Pod koniec okresu 3. ponownie mierzono wszystkie zmienne oceniane w badaniu.

Zmienne oceniane w badaniu

W jednym ośrodku (WFU, *Wake Forest University*) u niektórych uczestników badania (n = 44) mierzono ilość tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej (całkowita ilość brzusznej tkanki tłuszczowej, tłuszcz wewnątrzbrzuszny oraz podskórny) za pomocą MRI, na poziomie pępka, zgodnie z opisem podanym wcześniej [25]. Stężenie HbA_{1c} określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC, *high-performance liquid chromatography*) (Bio-Rad, Hercu-

les, CA), stężenie fruktozaminy za pomocą błękitu nitrotetrazolinowego (Roche, Indianapolis, Indiana), a stężenie glukozy metodą fotometryczną (Roche). Wszystkie badania wykonano w laboratorium centralnym (MedLab, San Antonio, Texas). Tolerancję glukozy badano z zastosowaniem mieszanego posiłku testowego (Sustacal, Mead Johnson, Evansville, Indiana), oznaczając glikemię i insulinemię w 0,5, 1, 1,5, 2 i 3 godzinie po obciążeniu.

Stężenie PAI-1 określono metodą immunoenzymatyczną (ELISA) (TintElize; BioPool, Umea, Szwecja) w próbkach krwi poddanych działaniu antykoagulantu cytrynianu trójsodowego (0,129 mol/l, pH 6,0, 1:10 obj./obj.), pobranych na czczo, rano i po odwirowaniu (30 000 g/min). Próbkę przechowywano do czasu wykonania oznaczenia w temperaturze -70°C . Stężenie niezestryfikowanych (wolnych) kwasów tłuszczowych (NEFA, *nonesterified fatty acid*) w surowicy krwi określono za pomocą zestawów Wako NEFAC oraz metody enzymatyczno-kolorymetrycznej, obejmującej acylację CoA przez kwasy tłuszczowe w obecności dodanej acylo-CoA syntetazy (ACS, *acyl-CoA synthase*).

Wątrobową produkcję glukozy zmierzono u wszystkich uczestników ($n = 17$) w jednym z ośrodków biorących udział w badaniu (SUNY, *State University of New York*). Każdy pomiar HGO rozpoczynano o godzinie 8.00 po 10-godzinny okresie postu. Do żyły jednej kończyny górnej podawano substancje testowe, w drugiej kończynie zainstalowano wenflon (w kierunku wstecznym), w celu pobierania krwi żyłnej, arterializowanej przez umieszczenie kończyny w ogrzewanym pojemniku o temperaturze 65°C . Glukozę znakowaną deuterem ($6,6\text{-}^2\text{H}_2$) podawano dożylnie w jednorazowej dawce 2,72 mg/kg, a następnie w ciągłym wlewie z prędkością 0,034 mg/kg/min przez 210 minut. Stężenie glukozy w surowicy krwi oraz molarną frakcję odsetkową nadmiaru glukozy znakowanej deuterem mierzono co 5 minut w trakcie końcowych 30 minut wlewu, podczas których stężenie glukozy we krwi było stałe. Endogenną produkcję glukozy obliczono za pomocą standardowych metod rozcieńczania izotopów.

Analiza statystyczna. Dwie grupy terapeutyczne porównano, stosując najmniejsze kwadraty średnich zmian od początku do końca monoterapii za pomocą ANCOVA. Model ANCOVA obejmował czynniki zależne od leczenia i ośrodka oraz interakcję ośrodek-leczenie łącznie z wartościami wyjściowymi jako współzmiennymi. W obrębie każdej grupy terapeutycznej obliczono dla każdego badanego zmianę od wartości wyjściowych w monoterapii do war-

tości podczas ostatniej wizyty kończącej okres monoterapii (ostatnia obserwacja kliniczna [LOCF, *last observed clinical finding*]). Po leczeniu przeprowadzono sparowany test *t*-Studenta, aby ocenić, czy wystąpiła istotna zmiana wewnątrz poszczególnych grup leczenia. Podobnie, dla każdego pacjenta oszacowano zmiany każdego badanego parametru od poziomu podczas wizyty wstępnej do wizyty końcowej okresu terapii skojarzonej (LOCF). W celu oceny, czy wystąpiła istotna zmiana w obrębie grupy po leczeniu skojarzonym, wykonano sparowany test *t*-Studenta. W przypadku testów obciążenia testowym posiłkiem dla glikemii poposiłkowych oraz insulinemii obliczono pole pod krzywą (AUC, *area under the curve*) dla każdego pacjenta przy każdej wizycie, stosując liniową metodę trapezoidalną. Przeliczono zmianę AUC od poziomu wyjściowego monoterapii do poziomu pod koniec monoterapii, a następnie porównano tę wartość w dwóch grupach terapeutycznych za pomocą testu *t*-Studenta dla dwóch prób. Dodatkowo zastosowano sparowany test *t*-Studenta w celu stwierdzenia, czy występowały istotne zmiany w tych 3 AUC w obrębie każdej z grup terapeutycznych.

Wyniki

Dane demograficzne. Badaniom przesiewowym poddano 131 chorych, którzy następnie przez 4 tygodnie nie przyjmowali żadnych leków. Kryteria udziału w badaniu spełniło 91 badanych. Włączono ich do etapu monoterapii na podstawie wartości FBG, wynoszącej powyżej 11,1 mmol/l po okresie 4 tygodni bez podawania leków. Do grupy leczonej metforminą losowo przydzielono 45 pacjentów (30 mężczyzn i 15 kobiet), a do grupy otrzymującej glipizyd GITS w monoterapii — 46. Czas trwania cukrzycy nie różnił się między grupami terapeutycznymi (glipizyd GITS $7,7 \pm 4,5$ lat vs. grupa metforminy $6,3 \pm 4,3$ lat). Nie było istotnych różnic w wieku uczestników badania (glipizyd GITS $53,5 \pm 9,1$ lat vs. grupa metforminy $55,8 \pm 7,2$ lat), różnic dotyczących wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) między grupami (glipizyd GITS $32,5 \pm 6,2$ kg/m² vs. grupa metforminy $32,1 \pm 5,6$ kg/m²), ani też różnic w odniesieniu do innych parametrów demograficznych na początku badania (tab. 1). Na rycinie 1 przedstawiono schemat badania, okresy badania, liczbę uczestników kwalifikowanych do kolejnego etapu oraz powody wykluczenia.

Wyrównanie metaboliczne. Po 6 tygodniach monoterapii istotnemu obniżeniu uległa FBG zarówno u pacjentów leczonych metforminą, jak i glipizy-

Tabela 1. Parametry metaboliczne i dotyczące zawartości tkanki tłuszczowej

Parametry	Glipizyd GITS			Metformina		
	Wyjściowo	Monoterapia	Terapia skojarzona	Wyjściowo	Monoterapia	Terapia skojarzona
Glikemiczne						
HbA _{1c} (%)	10,4 ± 1,5	10,1 ± 1,5*	8,2 ± 1,4†	10,0 ± 1,1	9,9 ± 1,2	7,0 ± 0,7†
Fruktozamina [μ mol/l]	432 ± 80	374 ± 83†	298 ± 81†	398 ± 54	355 ± 74†	234 ± 38†
Glikemia na czczo [mmol/l]	16,7 ± 0,4	12,3 ± 0,5†	9,6 ± 0,4†	16,3 ± 0,4	12,6 ± 0,5†	8,5 ± 0,3†
Tolerancja posiłku testowego						
AUC glukozy (pole pod krzywą dla glukozy) [mmol/min/l]	4555 ± 691	3418 ± 723†	2766 ± 715†	4392 ± 692	3252 ± 727†	2223 ± 425†
AUC insuliny (pole pod krzywą dla insuliny) [pmol/min/l]	33 636 ± 20 214	45 672 ± 24 810†	47 676 ± 25 524†	35 514 ± 20 412	45 882 ± 27 396†	64 098 ± 32 328†
Tkanka tłuszczowa						
Masa ciała [kg]	94 ± 18	94 ± 17	97 ± 19	95 ± 18	94 ± 16	96 ± 19
IAF [cm ²]	132 ± 54	128 ± 50	142 ± 55	175 ± 61	175 ± 78	184 ± 63
Całkowity tłuszcz brzuszny [cm ²]	476 ± 195	459 ± 190	504 ± 193	462 ± 108	452 ± 92	463 ± 113
Wątrobowa produkcja glukozy [mg/kg/min]	3,1	2,3†	2,1†	2,9	2,4†	1,9†

Dane stanowią średnie ± SD; *p < 0,02; †p < 0,05 vs. wartości wyjściowe; IAF (intra-abdominal fat) — tkanka tłuszczowa wewnątrzbrzuszna

dem GITS. W obu grupach obniżenie to było istotne w porównaniu z wartościami wyjściowymi, ale nie było różnicy między grupami (tab. 1).

Stężenie HbA_{1c} obniżyło się nieznacznie w obu grupach podczas 6-tygodniowej monoterapii. Obniżenie w grupie glipizydu GITS, wynoszące 0,3%, było istotne statystycznie (p < 0,02), ale 0,1-procentowe obniżenie obserwowane w grupie leczonej metforminą nie osiągnęło znamienności statystycznej. Jednak pod koniec okresu terapii skojarzonej stwierdzono istotne obniżenie stężenia HbA_{1c} w obu grupach (p = 0,0001) (tab. 1).

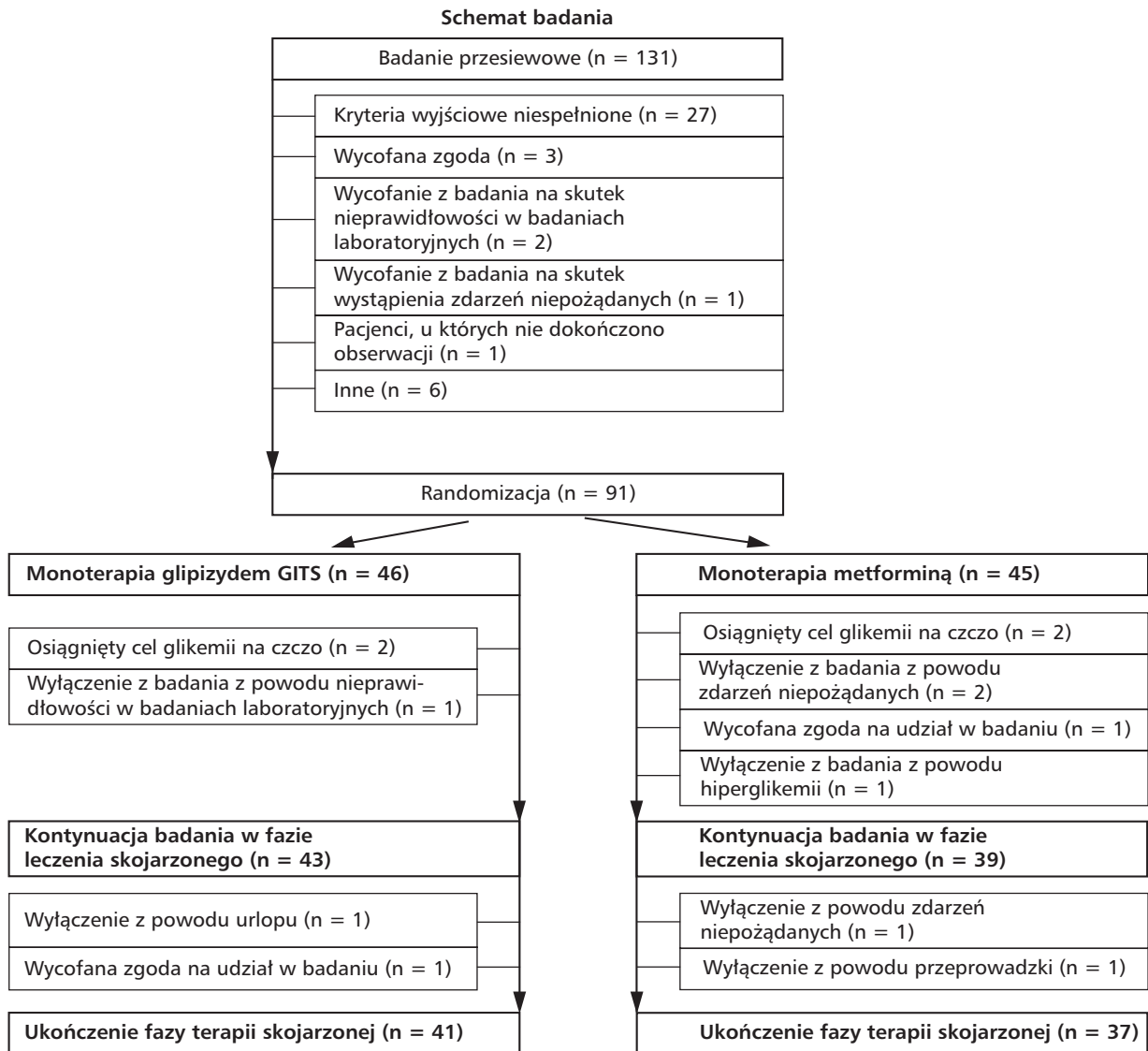
Stężenie fruktozaminy obniżyło się istotnie i porównywalnie w obu grupach zarówno podczas monoterapii (p < 0,0001), jak i w trakcie terapii skojarzonej (p < 0,0001) (tab. 1). Tolerancja glukozy, oceniana na podstawie AUC podczas badań z zastosowaniem posiłku testowego, poprawiła się istotnie i porównywalnie w obu grupach po 6 tygodniach monoterapii (p < 0,0001) oraz uległa dalszej poprawie podczas terapii skojarzonej (tab. 1). Pole pod krzywą dla insuliny, oceniane w czasie testu tolerancji, zwiększyło się nieznacznie w obu grupach monoterapii. Po dodaniu do metforminy glipizydu GITS stwierdzono dalsze powiększenie tego pola.

Rozkład tkanki tłuszczowej i masa ciała.

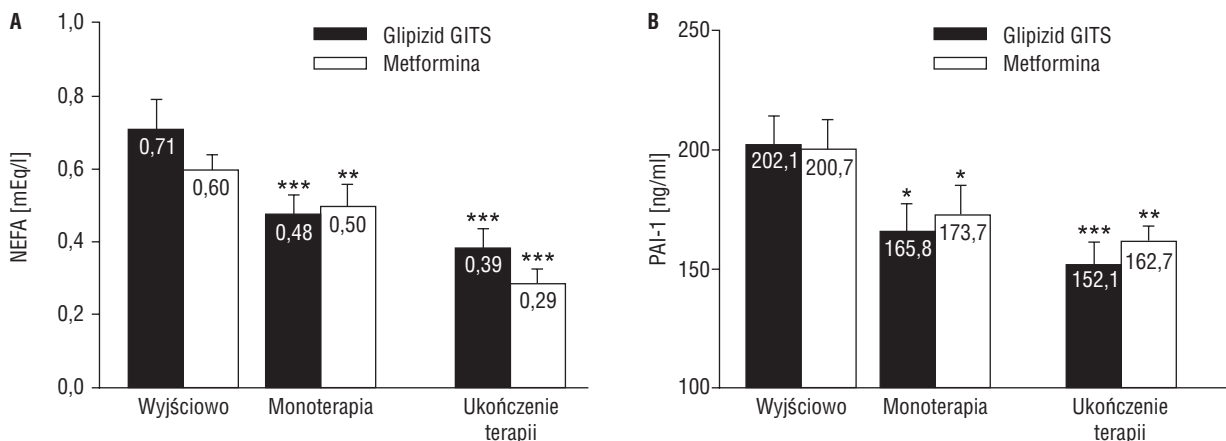
Masa ciała oraz BMI nie uległy istotnej zmianie zarówno w grupie leczonej glipizydem GITS, jak i metforminą w monoterapii, ani też podczas terapii skojarzonej (tab. 1). Ponadto ilość całkowitej i wewnątrzbrzusznej tkanki tłuszczowej, oceniona za pomocą badania MRI, nie zmieniła się w żadnej grupie ani podczas monoterapii, ani w trakcie terapii skojarzonej (tab. 1).

Wątrobowa produkcja glukozy. Wątrobowa produkcja glukozy obniżyła się w czasie monoterapii w obu grupach terapeutycznych (tab. 1), ale redukcja ta była znamienna statystycznie tylko w grupie leczonej glipizydem GITS (p = 0,003). Procentowe obniżenie HGO było nieco większe w grupie glipizydu GITS w monoterapii (23%) w porównaniu z metforminą (13%), ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Terapia skojarzona spowodowała obniżenie HGO o dalszych 16% w okresie od zakończenia monoterapii do zakończenia terapii skojarzonej (p = 0,006 dla wszystkich 17 pacjentów) (tab. 1).

NEFA i PAI-1. Jak pokazuje rycina 2A, oba leki spowodowały istotne obniżenie stężenia NEFA we krwi. Gdy glipizyd GITS i metformina były stosowane w terapii skojarzonej, stężenie NEFA uległo dalszemu istotnemu obniżeniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Obniżenie stężenia PAI-1 obserwowano wraz z poprawą wyrównania metabolicz-



Rycina 1. Schemat badania



Rycina 2. Wyjściowe stężenia NEFA i PAI-1 oraz stężenia pod koniec fazy monoterapii i terapii skojarzonej. Istotny korzystny efekt obserwowano już w fazie monoterapii, a dalsze obniżenie stężeń stwierdzano w fazie terapii skojarzonej zarówno dla NEFA (A), jak i PAI-1 (B); * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,001$ w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Dane stanowią średnie \pm SD

nego niezależnie od stosowanego leku w fazie monoterapii (ryc. 2B); stężenie PAI-1 we krwi uległo dalszemu istotnemu obniżeniu, gdy oba leki stosowano w terapii skojarzonej (ryc. 2B).

Wnioski

Celem badania było stwierdzenie związku między wyrównaniem metabolicznym a stężeniami PAI-1 u chorych na cukrzycę typu 2. Wyniki autorów wskazują, że monoterapia za pomocą pochodnej sulfonilomocznika o zmodyfikowanym uwalnianiu (glipizyd GITS) lub metforminy spowodowała poprawę wyrównania metabolicznego, które oceniano na podstawie wartości FBG, tolerancji posiłku testowego, stężenia glikowanych białek oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Stężenie HbA_{1c} nie zmieniło się istotnie podczas monoterapii, co może być spowodowane krótkim czasem terapii lub też okres bez leków był zbyt krótki, aby umożliwić uzyskanie fazy równowagi dla HbA_{1c}. Stężenie fruktozaminy, która jest obiektywnym wskaźnikiem wyrównania glikemii w krótszym czasie niż HbA_{1c}, odzwierciedlało zmiany obserwowane w FBG i wynikach tolerancji posiłku testowego. Dodatkowy wpływ na wszystkie parametry wyrównania glikemii obserwowano podczas terapii skojarzonej (tab. 1).

Żaden z badanych leków ani w monoterapii, ani w terapii skojarzonej nie miał wpływu na masę ciała ani na rozkład tkanki tłuszczowej. Skutkiem stosowania algorytmów leczenia, prowadzących do wyrównania glikemii, jest zwykle przyrost masy ciała; w badaniu UKPDS podczas leczenia pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną obserwowano większy przyrost masy ciała niż podczas leczenia metforminą lub samą dietą [22]. Autorzy wykazali jednak, że stosowanie glipizydu o zmodyfikowanym uwalnianiu nie miało wpływu na masę ciała w porównaniu z placebo; co potwierdziły przedstawione wyniki [24]. Chociaż mechanizm braku wpływu nowych pochodnych sulfonilomocznika na masę ciała nie jest znany, mniejszy wzrost uwalniania insuliny między posiłkami oraz mniejsza częstość hipoglikemii mogą częściowo tłumaczyć tę korzystną różnicę [23, 24]. Brak wzrostu masy ciała przy poprawie wyrównania glikemii może mieć szczególne znaczenie w odniesieniu do układu fibrynolitycznego, jeśli weźmie się pod uwagę rolę, jaką adipocyty oraz trzewna tkanka tłuszczowa odgrywają w powstawaniu PAI-1 [27–30]. Należy jednak zauważyć, że pacjentom biorącym udział w badaniu udzielono porady, dotyczącej stosowania diety sprzyjającej utrzymaniu odpowiedniej masy ciała, ponieważ jej utrata mogła mieć korzystny i porównywalny wpływ na stężenie PAI-1.

Oba leki obniżały HGO podczas monoterapii, ale znamienność statystyczną uzyskano tylko w wypadku leczenia glipizydem GITS. Terapia skojarzona spowodowała dalsze istotne obniżenie HGO. Potencjalnym mechanizmem, mogącym tłumaczyć to zjawisko, może być względnie większy wpływ zmniejszonej glukotoksyczności w porównaniu z bezpośrednim wpływem leku, ale szczegółowy mechanizm nie jest znany. Chociaż wydawało się, że glipizyd GITS był bardziej skuteczny w zmniejszaniu HGO niż metformina w fazie monoterapii, co może być skutkiem szybszego dostosowywania dawki leku w przypadku glipizydu GITS. Nie wiadomo, jaką rolę pełni zmniejszenie HGO (poza obniżaniem glikemii) w zmianie stężenia PAI-1, a odpowiedź na to pytanie nie stanowiła celu badań. Obniżenie HGO znalazło odzwierciedlenie w obniżeniu FBG. Ponadto stwierdzono, że odpowiedź insulinowa na mieszany posiłek testowy poprawiła się po uzyskaniu lepszego wyrównania glikemii za pomocą każdego z badanych leków. Wzrost wydzielania insuliny mógł być również zjawiskiem wtórnym do zmniejszenia glukotoksyczności, ponieważ obserwowano je również w grupie leczonej metforminą.

Stężenie PAI-1 było znacznie podwyższone (ok. 200 ng/ml) u osób, u których cukrzyca była źle wyrównana w porównaniu ze stężeniami obserwowanymi u mniej otyłych chorych, u których stwierdzano mniejszą hiperglikemię (ok. 30–50 ng/ml) [31]. Stężenie PAI-1 określano raczej za pomocą pomiaru stężenia antygenu niż aktywności, z powodu większej stabilności tego parametru w porównaniu z aktywnością w zamrożonych, przechowywanych i transportowanych próbkach. Kierunek zmian obu tych parametrów jest jednak zgodny. Generalnie wzrost stężenia antygenu PAI-1 wiąże się z aktywnością PAI-1 oraz ze stechiometrycznie bardziej umiarkowanym wzrostem tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue-type plasminogen activator*), ponieważ klirens kompleksu t-PA/PAI-1 jest wolniejszy niż klirens wolnego t-PA [32]. Podwyższenie stężenia antygenu PAI-1 jest równoznaczne z podwyższeniem aktywności PAI-1 [33]. Niezależnie od wysokości stężeń, t-PA u chorych na cukrzycę rzadko przekracza 12 ng/ml. Z tego powodu, jak również z przyczyn ekonomicznych, nie oznaczano stężenia t-PA. Jednak stężenie PAI-1 obniżyło się zarówno podczas monoterapii glipizydem GITS, jak i metforminą, co wskazuje, że zaburzenia obserwowane u chorych ze złym wyrównaniem cukrzycy mogą zostać skorygowane przez poprawę wyrównania glikemii niezależnie od mechanizmu (oszczędzanie lub dostarczanie insuliny), za pomocą którego jest uzyskiwana; dal-

sze obniżenie stężenia PAI-1 nastąpiło w fazie terapii skojarzonej. Zatem poprawa wyrównania glikemii miała korzystny wpływ na stężenie PAI-1, spowodowała więc korzystną modyfikację znanego czynnika ryzyka CVD w cukrzycy typu 2. Chociaż samo podwyższenie stężenia insuliny nie powoduje podwyższenia stężenia PAI-1 u zdrowych osób [34], endogenna hiperinsulinemia i hiperlipidemia, wywołana wlewem glukozy oraz intralipidu, może mieć taki wpływ [14]. Inni badacze wykazali, że glibenklamid albo podwyższa [35], albo nie ma wpływu na podwyższone stężenie PAI-1 [36] w przeciwieństwie do insuliny lub troglitazonu, które powodują obniżenie tego stężenia.

Zmniejszone uwalnianie PAI-1 z adipocytów i trzewnej tkanki tłuszczowej oraz innych miejsc może odzwierciedlać obniżenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, triglicerydów oraz glukozy w surowicy krwi [14, 37]. Takich korzystnych zmian można oczekiwać w odpowiedzi na leczenie, które powoduje poprawę wyrównania metabolicznego oraz obniża glukotoksyczność. Biorąc pod uwagę potencjalne znaczenie podwyższonego stężenia PAI-1 w rozwoju miażdżycy, tworzeniu niestabilnych, podatnych na pęknięcie blaszek miażdżycowych oraz wywoływaniu ostrych zespołów wieńcowych, obserwacje autorów podkreślają znaczenie wyrównania metabolicznego w hamowaniu progresji zarówno makro-, jak i mikroangiopatii.

Podsumowując, wykazano, że poprawa wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę typu 2 może spowodować istotne obniżenie stężenia PAI-1. Obniżenie stężenia PAI-1 było wywołane przez leki o różnym wpływie na wydzielanie insuliny (czyli glipezid GITS oraz metforminę), co podkreśla istotne znaczenie wyrównania metabolicznego dla tego procesu. Zatem korzystny wpływ poprawy wyrównania metabolicznego, uzyskanego przez zastosowanie skojarzonej terapii lekiem z grupy pochodnych sulfonilomocznika oraz metforminy, na stężenie PAI-1, spowodował zmniejszenie znanego ryzyka CVD u chorych na cukrzycę typu 2.

PIŚMIENNICTWO

- Serrano R.M.: Epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2001; 4–7.
- Howard B.V., Magee M.F.: Diabetes and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2000; 2: 476–481.
- Haffner S.M.: Coronary heart disease in patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1040–1042.
- Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- Roeters van Lennep J.E., Westerveld H.T., Erkelens D.W., van der Wall E.E.: Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 538–549.
- Goldberg R.B.: Cardiovascular disease in diabetic patients. *Med. Clin. North. Am.* 2000; 84: 81–93.
- Marks J.B., Raskin P.: Cardiovascular risk in diabetes: a brief review. *J. Diabetes Complications* 2000; 14: 108–115.
- Reaven G.M.: Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycaemia. *Diabetes Obes. Metab.* 2002; 4 (supl. 1): 13–18.
- Schneider D.J., Sobel B.E.: The coagulation and fibrinolytic systems, diabetes, and the heart: therapeutic implications for patients with type 2 diabetes. W: *Diabetes and heart disease*. Marcel Dekker Inc., New York 2002 (w przygotowaniu).
- Sobel B.E.: The potential influence of insulin and plasminogen activator inhibitor type 1 on the formation of vulnerable atherosclerotic plaques associated with type 2 diabetes. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 1999; 111: 313–318.
- Sobel B.E., Woodcock-Mitchell J., Schneider D.J., Holt R.E., Marutsuka K., Gold H.: Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97: 2213–2221.
- Sobel B.E.: Increased plasminogen activator inhibitor-1 and vasculopathy: a reconcilable paradox. *Circulation* 1999; 99: 2496–2498.
- Nordt T.K., Sawa H., Fujii S., Sobel B.E.: Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation* 1995; 91: 764–770.
- Calles-Escandon J., Mirza S.A., Sobel B.E., Schneider D.J.: Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998; 47: 290–293.
- Chen Y., Schneider D.J.: The independence of signaling pathways mediating increased expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in HepG2 cells exposed to free fatty acids or triglycerides. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* (w przygotowaniu).
- Chen Y., Billadello J.J., Schneider D.J.: Identification and localization of a fatty acid response region in the human plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2696–2701.
- Nordt T.K., Klassen K.J., Schneider D.J., Sobel B.E.: Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 1822–1828.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
- Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R.: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005–2012.
- DeFronzo R.A.: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 281–303.
- Riddle M.: Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am. J. Med.* 2000; 108 (supl. 6a): 15S–22S.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Burge M.R., Schmitz-Fiorentino K., Fischette C., Qualls C.R., Schade D.S.: A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 279: 137–143.
- Cefalu W.T., Bell-Farrow A.D., Wang Z.Q., McBride D., Dalglish D., Terry J.G.: Effect of glipizide GITS on insulin sensitivity,

- glycemic indices, and abdominal fat composition in NIDDM. *Drug Dev. Res.* 1998; 44: 1–7.
25. Cefalu W.T., Werbel S., Bell-Farrow A.D. i wsp.: Insulin resistance and fat patterning with aging: relationship to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Metabolism* 1998; 47: 401–408.
26. Wolfe R.R.: Radioactive and stable isotope tracers in biomedicine. W: Principles and practice of kinetic analysis. Wiley Liss, New York 1992; 283–315.
27. Janand-Delenne B., Chagnaud C., Raccach D., Alessi M.C., Juhan-Vague I., Vague P.: Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22: 312–317.
28. Alessi M.C., Bastelica D., Morange P. i wsp.: Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 2000; 49: 1374–1380.
29. Lundgren C.H., Brown S.L., Nordt T.K., Sobel B.E., Fujii S.: Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes: a potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 106–110.
30. Alessi M.C., Peiretti F., Morange P., Henry M., Nalbone G., Juhan-Vague I.: Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860–867.
31. Kruszynska Y.T., Yu J.G., Olefsky J.M., Sobel B.E.: Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes* 2000; 49: 633–639.
32. Chandler W.L., Alessi M.C., Aillaud M.F., Henderson P., Vague P., Juhan-Vague I.: Clearance of tissue plasminogen activator (TPA) and TPA/plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) complex: relationship to elevated TPA antigen in patients with high PAI-1 activity levels. *Circulation* 1997; 96: 761–768.
33. McGill J.B., Schneider D.J., Arfken C.L., Lucore C.L., Sobel B.E.: Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 104–109.
34. Vuorinen-Markkola H., Puhakainen I., Yki-Jarvinen H.: No evidence for shortterm regulation of plasminogen activator inhibitor activity by insulin in man. *Thromb. Haemost.* 1992; 67: 117–120.
35. Panahloo A., Mohamed-Ali V., Andres C., Denver A.E., Yudkin J.S.: Effect of insulin versus sulfonylurea therapy on cardiovascular risk factors and fibrinolysis in type II diabetes. *Metabolism* 1998; 47: 637–643.
36. Kato K., Yamada D., Midorikawa S., Sato W., Watanabe T.: Improvement by the insulinsensitizing agent, troglitazone, of abnormal fibrinolysis in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2000; 49: 662–665.
37. Shimomura I., Funahashi T., Takahashi M. i wsp.: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat. Med.* 1996; 2: 800–803.

